第２講　ゲノム刷り込み

次の文１から文３を読み，ⅠとⅡの各問に答えよ。

〔文１〕

カモノハシなどの[1]類やコアラなどの[2]類を除く大部分のほ乳類では，胎仔(じ)は胎盤を介して母体から供給される栄養分と酸素に依存して発育する。そのため，胎盤に深刻な異常が生じると，胎仔の発育は停止し死に至る。胎盤で母体の血液が胎仔血管に流れ込むことはなく，赤血球が母体の肺から胎仔の末梢(しょう)組織へ酸素を直接届けることはできない。胎盤で胎仔が酸素を受け取ることができるのは，(ア)母体のもつ成体型ヘモグロビンと胎仔赤血球に含まれる胎仔型ヘモグロビンの酸素結合能が異なるおかげである。

〔文２〕

マウスの初期胚発生では，胚盤胞期に胞胚腔が形成され，それを囲む栄養外胚葉と，内側に存在する内部細胞塊の，２つの細胞集団が現れる（**図１－１**）。成熟した胚盤胞が子宮の内壁に着床すると，栄養外胚葉の細胞は胎盤や胎膜を形成するが，胎仔の体細胞や生殖細胞には分化しない。一方，内部細胞塊からは胎盤細胞への分化は起こらず，胎仔の体をつくる三胚葉が派生する。さらに，中胚葉の一部の細胞が生殖細胞へと分化する。胚性幹細胞（ES細胞）は内部細胞塊から樹立され，その分化能をよく保持している。

また，マウスでは，２つの８細胞期胚を合わせて１つの胚にしたり，８細胞期胚とES細胞を合わせて胚にES細胞を取り込ませたりすることによって，遺伝的に異なる細胞が混在する個体（キメラとよばれる）をつくることができる。キメラにおける細胞の分布様式は，**表１－１**に示すように，用いる細胞の組合せによって異なる。

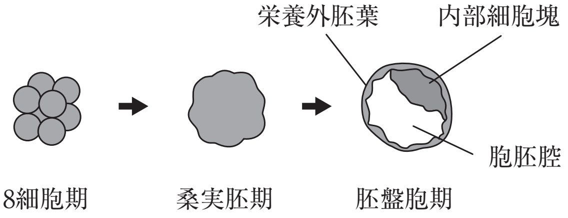
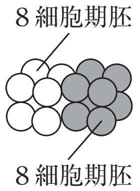
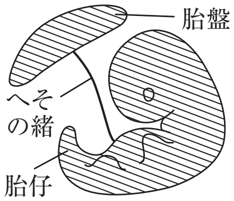
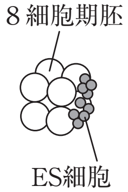
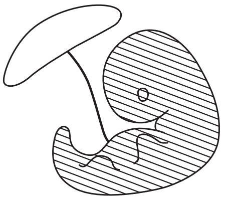
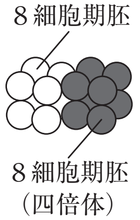
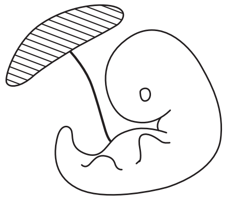


図１－１　マウスの8細胞期から胚盤胞期までの発生を示した模式図
桑実胚期には割球の境界が不明瞭になる。胚盤胞は内部構造を表すために，その断面図を示した。

表１－１　異なる細胞の組合せで作製されるキメラ

組合せ	細胞の分布 (注1)	説明
	⇨ 	２つの８細胞期胚を１つに合わせて作製するキメラ。胎盤と胎仔の両方で遺伝的に異なる細胞が混在する。
	⇨ 	８細胞期胚とES 細胞を合わせて作製するキメラ。内部細胞塊に由来するES 細胞は胎盤の細胞に分化しないため，胎仔のみで細胞が混在する。
	⇨ 	２つの８細胞期胚の一方に四倍体胚 (注2) を用いて作製するキメラ。四倍体細胞は胎盤に分布して正常に機能するが，胎仔には分布しない。

（注1）斜線部分が遺伝的に異なる2種類の細胞からなる。
（注2）２細胞期胚の割球を人工的に融合して四倍体化した胚を発生させたもの。

〔文３〕

ほとんどの動物は，精子に由来する父由来染色体と卵に由来する母由来染色体をもつ二倍体であり，多くの場合，どちらの染色体上の対立遺伝子もともに発現し得る。しかし，ほ乳類では，父由来染色体と母由来染色体は機能的に等価ではないことが知られている。たとえばある遺伝子座では，常に父由来染色体上の対立遺伝子のみが発現し，母由来の相同染色体上の対立遺伝子は不活性化されて発現しない（この逆のケースもある)。この現象は，親の始原生殖細胞において，その性に応じてオス型あるいはメス型の印が染色体上につけられるために起こるもので，「ゲノム刷り込み」とよばれている。(イ)ゲノム刷り込みのため，ほ乳類の正常な個体発生には，父由来と母由来双方の染色体が必要となる。

ここで，胎盤と胎仔の両方で発現する遺伝子 *A* に注目し，その個体発生における機能を知るためにキメラ作製を含む以下の実験を行った。なお，遺伝子機能の欠損によってある種類の細胞が正常につくられず組織の形成と機能に異常が生じる場合，正常細胞が混在したキメラを作製すると，失われるはずの細胞種を正常細胞が補い，組織は正常に形成されその機能も回復する。

実験１　まず，バイオテクノロジーの手法を用いて遺伝子型 *Aa* の ES 細胞を作製し（*A* は野生型，*a* は機能を完全に欠失させた対立遺伝子とする)，この ES 細胞と野生型８細胞期胚を用いてキメラ個体を作製した。そのうちの１匹のオスと野生型メスマウスをかけあわせたところ，得られた(ウ)第１世代（F1）マウスの 10％が遺伝子型 *Aa* の個体であった。さらに，*Aa* 個体（F1）と野生型個体のかけあわせから，**表１－２**の結果が得られた。

表１－２　*Aa* 個体（F1）と野生型個体のかけあわせで得られた F2 胎仔の表現型

かけあわせ	F2 胎仔の遺伝子型 *AA*	F2 胎仔の遺伝子型 *Aa*
♀ *AA* ×♂ *Aa*	正常	正常
♀ *Aa* ×♂ *AA*	正常	妊娠中期に 発生が停止

実験２　実験１の結果を受け，受精卵の移植実験を行った。F1 個体のかけあわせで得られる受精卵を体外に取り出し，異なる遺伝子型のメスマウス（レシピエントとよぶ）に移植して胎仔を発生させたところ，**表１－３**の結果が得られた。なお，レシピエント自身の卵は受精しないため，それに由来する胎仔は存在しない。また，胚操作によるダメージの影響はないものとする。

表１－３　胚移植実験で得られた F2 胎仔の表現型

受精卵を得たかけあわせ	レシピエントの遺伝子型	F2 胎仔の遺伝子型	
		AA	*Aa*
♀ *AA* × ♂ *Aa*	*AA*	正常	正常
♀ *AA* × ♂ *Aa*	*Aa*	正常	正常
♀ *Aa* × ♂ *AA*	*AA*	正常	妊娠中期に発生が停止
♀ *Aa* × ♂ *AA*	*Aa*	正常	妊娠中期に発生が停止

実験３　実験１，２において発生が停止した F2 個体を精査したところ，そのすべてにおいて，胎盤の形態に顕著な異常が見られた。一方，発生が停止する直前の時期の胎仔には形態的な異常が認められなかった。このことから，「発生停止は胎盤の機能が不十分なために起こる二次的な表現型である」との仮説を立て，その検証のためのキメラ作製実験を計画した。キメラ作製実験でこの仮説を検証するには，(エ)<u>発生が停止するはずの遺伝子型の個体において，胎盤のみに正常に機能する細胞を分布させて胎盤の機能を補完した場合の胎仔の表現型を見ればよい</u>。

〔問〕

Ⅰ　文1について，以下の小問に答えよ。

A　空欄**1**，**2**にそれぞれ適切な漢字二文字を入れよ。

B　下線部(ア)について。**図1－2**は，胎盤における二酸化炭素分圧のときの，成体型ヘモグロビンと胎仔型ヘモグロビンの酸素解離曲線である。胎盤では成体型ヘモグロビンの40％が酸素結合型（酸素ヘモグロビン）であり，胎仔末梢組織における酸素分圧が10mmHgであるとすると，胎仔末梢組織では血液100mLあたり何mLの酸素が放出されるか答えよ。ただし，酸素ヘモグロビン100％の状態の血液がすべての酸素を放出した場合，血液100mLから20mLの酸素が放出されるものとする。また，胎盤と胎仔末梢組織における二酸化炭素分圧の差，胎盤から胎仔末梢組織に達するまでの酸素の放出，および血漿(しょう)に溶解している酸素は無視できるものとする。

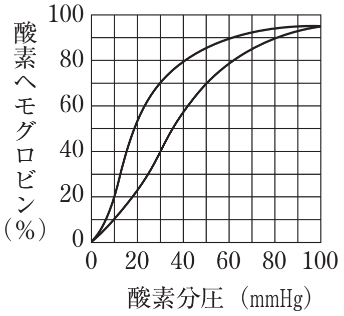


図1－2　ヘモグロビンの酸素解離曲線
2本の曲線のいずれか一方が成体型ヘモグロビンの，他方が胎仔型ヘモグロビンの酸素解離曲線を表す。

Ⅱ　文2および文3について，以下の小問に答えよ。

C　ES細胞と四倍体8細胞期胚を合わせてキメラを作製した場合，どのような細胞の分布が期待されるか。**表1－1**を参考に，1行（35字）程度で答えよ。

D　下線部(イ)について。マウスでは，二倍体である体細胞の核をもちいた核移植により，正常なクローン個体を得ることができる。しかし，精原細胞の核を移植してクローン胚を作製した場合には，精原細胞も二倍体であるにもかかわらず正常な個体まで発生するものはまったく得られない。その理由を3行（105字）程度で答えよ。

E　下線部(ウ)について。以下は，Aa 個体が F1 世代の 10%であったことの理由に関する考察である。空欄３，４に適切な語を入れよ。なお，遺伝子 A の機能は生殖細胞の分化や機能に必要ではないものとする。

考察：かけあわせに用いたオスキメラ個体において，[3]の[4]%は野生型８細胞期胚に由来する細胞であった。

F　実験２により，Aa の表現型を決定する条件について，何が否定されたか。１行（35 字）程度で答えよ。

G　どちらも遺伝子型が Aa のメス個体とオス個体をかけあわせて得られた遺伝子型 aa の個体は，すべてが妊娠中期に発生を停止し胎生致死の表現型を示した。このかけあわせで得られる遺伝子型 Aa の個体に予想される表現型と，その理由を，それぞれ１行（35 字）程度で答えよ。

H　下線部(エ)について。**表１－１**を参考に，このキメラ作製実験に関する次の考察の空欄**５**～**９**に当てはまる語の組合せで正しいものを以下の表からすべて選び，(1)～(8)の番号で答えよ。ただし，四倍体胚の遺伝子型も，便宜上それらが由来する二倍体胚の遺伝子型を用いて表すものとする。

考察：遺伝子型[5]のメスと遺伝子型[6]のオスとのかけあわせから得られる８細胞期胚（[7]倍体）と，遺伝子型 AA の８細胞期胚（[8]倍体）を用いてキメラを作製する。妊娠後期まで生き残ったキメラの遺伝子型を解析し，遺伝子型[9]の細胞だけからなる正常な胎仔が確認されれば，胎仔の形態形成や体細胞の生存には遺伝子 A は直接必要ではないことがわかる。

	5	6	7	8	9
(1)	Aa	Aa	二	四	Aa
(2)	Aa	Aa	二	四	aa
(3)	AA	Aa	四	四	Aa
(4)	AA	Aa	四	二	Aa
(5)	AA	Aa	四	二	aa
(6)	Aa	AA	二	二	aa
(7)	Aa	AA	二	四	Aa
(8)	Aa	AA	四	二	aa

第２講

Ⅰ　A　[1] 単孔　[2] 有袋

B　10mL

Ⅱ　C　ES細胞由来の細胞は胎仔にのみ分布し，四倍体8細胞期胚由来の細胞は胎盤にのみ分布する。

D　ゲノム刷り込みは始原生殖細胞の段階で起こるため，精原細胞の染色体にはオス型の印のみがついている。そのため，精原細胞の核を用いたクローン個体では，母由来のメス型の印の染色体からのみ発現する遺伝子が発現しない。

E　[3] 精子（生殖細胞，精原細胞）　[4] 80

F　母親の体細胞においてA遺伝子が働き，胚の発生に影響を与えている可能性。

G　表現型…正常個体と胎生致死個体が1：1の割合で生じる。

理由…A遺伝子は母親由来の染色体上からのみ発現するようにゲノム刷り込みがなされている。そのため，母親からA遺伝子を受け継がないと生存できない。

H　(2)，(7)